

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification<sup>4</sup> :</b> <b>A61K 37/22</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 89/ 02275</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 23 March 1989 (23.03.89)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/US88/03037 <b>(22) International Filing Date:</b> 31 August 1988 (31.08.88) <b>(31) Priority Application Number:</b> 092,438 <b>(32) Priority Date:</b> 3 September 1987 (03.09.87) <b>(33) Priority Country:</b> US  <b>(71) Applicant:</b> NEW ENGLAND DEACONESS HOSPITAL CORPORATION [US/US]; 185 Pilgrim Road, Boston, MA 02115 (US).  <b>(72) Inventors:</b> BISTRIAN, Bruce, R. ; 189 Angilla Road, Ipswich, MA 01938 (US). BABAYAN, Vigen, K. ; 178 Beethoven Avenue, Waban, MA 02168 (US). BLACKBURN, George, L. ; 241 Perkins Street, Suite 602D, Jamaica Plain, MA 02130 (US). MASCIOLI, Edward, A. ; 63 Dawson Drive, Needham, MA 02192 (US).		<b>(74) Agents:</b> LOREN, Ralph, A. et al.; Lahive & Cockfield, 60 State Street, Boston, MA 02109 (US).  <b>(81) Designated States:</b> AT (European patent), AU, BE (European patent), CH (European patent), DE (European patent), FR (European patent), GB (European patent), IT (European patent), JP, LU (European patent), NL (European patent), SE (European patent).  <b>Published</b> <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
<b>(54) Title:</b> DIETARY SUPPLEMENT UTILIZING OMEGA-3/MEDIUM CHAIN TRIGLYCERIDE MIXTURES  <b>(57) Abstract</b>  A new dietary supplement has been developed which yields the benefits of both $\omega$ 3 oils and medium chain triglycerides for lipid nutrition. A structured lipid containing $\omega$ 3 fatty acids and medium chain fatty acids is also disclosed.		

***FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY***

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	FR	France	ML	Mali
AU	Australia	GA	Gabon	MR	Mauritania
BB	Barbados	GB	United Kingdom	MW	Malawi
BE	Belgium	HU	Hungary	NL	Netherlands
BG	Bulgaria	IT	Italy	NO	Norway
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Romania
BR	Brazil	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CF	Central African Republic	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CH	Switzerland	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CM	Cameroon	LU	Luxembourg	TD	Chad
DE	Germany, Federal Republic of	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Denmark	MG	Madagascar	US	United States of America
FI	Finland				

-1-

DIETARY SUPPLEMENT UTILIZING OMEGA-3/MEDIUM  
CHAIN TRIGLYCERIDE MIXTURES

REFERENCE RELATED APPLICATION

This application is a continuation-in-part  
5 of co-pending application Serial No. 630,732, filed  
July 12, 1984.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The field of lipid nutrition, including the  
public awareness of dietary modifications, has  
10 undergone a great number of changes in the last few  
years. Many people have replaced complex, saturated  
animal fats in their diets by polyunsaturated  
vegetable fats for health reasons, particularly in an  
attempt to control serum cholesterol levels. Most  
15 recently, fish oils have been suggested as a dietary  
supplement for cholesterol and triglyceride control  
and antithrombotic benefits. In addition, medium  
chain triglycerides ("MCT"), eight (C<sub>8</sub>) and ten  
(C<sub>10</sub>) carbon fatty acids bound to a glycerol  
20 backbone, have been used on an experimental basis,  
primarily in hospitals, as a nutrition source because  
of their rapid uptake and utilization by the body.  
Additional experimental work has been conducted with  
structured lipids, e.g., U.S. Patent No. 4,528,197.  
25 However, none of these nutritional programs have been  
a panacea; there have been numerous problems with  
absorption of the fatty acids into the body and/or  
health problems in patients. These problems occur,  
in part, because of the type of fatty acid mixture

chosen. Accordingly, there still remains a need for a better lipid nutrition supplement.

An understanding and/or modification of the lipids themselves and their delivery system is necessary for designing a better nutritional program. Lipids are primarily long chain polyunsaturated fatty acids which can be classified into three major groups:  $\omega 3$ ,  $\omega 6$  and  $\omega 9$ . The classes are based on the location of the double bond closest to the methyl end of the fatty acid; that is, if the closest double bond is between the third and fourth carbon atoms from the methyl group, the molecules are  $\omega 3$  fatty acids while if the double bond is between the sixth and seventh carbon atoms, the molecules are classified as  $\omega 6$  fatty acids. Man and other mammals can desaturate or elongate the fatty acid chains but cannot interconvert fatty acids from one family to another. Although most of the fatty acids consumed in normal nutrition have sixteen ( $C_{16}$ ) or eighteen carbon ( $C_{18}$ ) chains, the twenty or greater carbon fatty acids, whether ingested or made in the body, are the most important in terms of physiological functions. The  $\omega 9$  fatty acids are primarily elongated to form the twenty carbon eicosatrienoic ( $C_{20:3\omega 9}$ ) while the most important twenty carbon  $\omega 6$  fatty acid is arachidonic acid ( $C_{20:4\omega 6}$ ). The  $\omega 3$  fatty acids are normally elongated and desaturated to form either the twenty carbon eicosapentaenoic ( $C_{20:5\omega 3}$ ) or the twenty-two carbon docosahexaenoic ( $C_{22:6\omega 3}$ ). The notation ( $C_{\text{---}}:\text{---} \omega \text{---}$ ) indicates the number of carbon atoms

in the chain, the number of double bonds, and the class of the fatty acid, respectively.

One of the reasons why the twenty carbon or greater fatty acids are important is their ability to act as substrates in the various prostanoid synthesis pathways, the chemical reactions which form prostaglandins from fatty acids. The first enzyme in this pathway is cyclo-oxygenase which has the  $\omega 6$  fatty acid, arachidonic acid, as its primary substrate in mammals. In the platelets, the arachidonic acid is modified by the enzymes of the pathway to form thromboxane  $A_2$ , a potent platelet aggregator and vasoconstrictor. In the endothelial cells, arachidonic acid is formed into prostacyclin  $I_2$ , a vasodilator and platelet antiaggregator. In a number of tissues and organs, including the T-lymphocytes, arachidonic acid is formed into prostaglandin  $E_2$  which stimulates suppressor T cells and is immunosuppressive. Thromboxane  $A_2$ , prostacyclin  $I_2$ , and prostaglandin  $E_2$  are all classified as Type "2" prostaglandins.

The same enzyme, cyclo-oxygenase, can also use the  $\omega 3$  fatty acids as substrates. In the platelets, eicosapentaenoic acid is formed into thromboxane  $A_3$  while in the endothelial cells, it is converted into prostacyclin  $I_3$ . While prostacyclin  $I_3$  has vasodilatory and platelet antiaggregating properties similar to prostacyclin  $I_2$ , thromboxane  $A_3$  is only a weak vasoconstrictor and will not aggregate platelets. Prostaglandin  $E_3$ , formed in various tissues and organs including

-4-

the T-lymphocytes, is not immunosuppressive. Thromboxane  $A_3$ , prostacyclin  $I_3$ , and prostaglandin  $E_3$  are Type "3" prostaglandins.

Since both the  $\omega 3$  and  $\omega 6$  fatty acids can be used as substrates for the prostaglandin pathways, it may be possible to modify the prostaglandin mix in the body by modifying the dietary intake ratio of  $\omega 3$  and  $\omega 6$  fatty acids. While there have been some papers showing a change in the ratio of Type 2 to Type 3 by feeding a variety of  $\omega 3$ -rich fatty acid materials in place of  $\omega 6$  rich foods, e.g., Sanders et al., Clin. Sci. 61:317-324 (1981), there is not a linear relationship. First, it appears that arachidonic acid is a preferred substrate for cyclo-oxygenase so the  $\omega 6$  fatty acids in the diet are, therefore, used preferentially. Second, absorption of both  $\omega 3$  and  $\omega 6$  long chain fatty acids into the body is slow and may not be equal. Since there seems to be some correlation between an increase in the Type 3 prostaglandins and protection against blood clots and infection, optimal ways of increasing the Type 3/Type 2 prostaglandin ratio are important.

Lowering the  $\omega 6$  fatty acid content and increasing the  $\omega 3$  fatty acid content of the diets should not just improve response to infection, it may lead to an increase in platelet thromboxane  $A_3$  levels. One theory of improving heart patient care is that the "stickiness" of the platelets is affected by the amount of thromboxane  $A_2$ , with a higher percentage of thromboxane  $A_2$  leading to "stickier"

-5-

platelets. By providing more  $\omega 3$  fatty acids to the cyclo-oxygenase-prostaglandin synthesis pathway, the thromboxane  $A_3$  will be increased at the expense of thromboxane  $A_2$ , leading to a lowering of

5 "stickiness" of the platelets and a decrease in the probability of coronary thrombosis. Further, a decrease in thromboxane  $A_2$  levels has been found to lead to an increase in survival against the challenge of endotoxin. Cook, Wise and Halushka, J. Clin.

10 Invest. 65:227 (1980).

The absorption of the long chain fatty acids into the body is relatively slow because they required initial hydrolysis and use the lymphatic system. In contrast, MCT's are rapidly absorbed by

15 the body without initial intestinal hydrolysis and through the much faster portal system. It has been reported in "Medium Chain Triglycerides; an update", Bach and Babayan, Am. J. of Cl. Nut., 36:Nov. 1982, pp 951 - 962, that long chain fatty acids linked to

20 the same glycerol backbone as MCT's will be absorbed faster than conventional triglycerides.

Because of faster absorption, MCT's are useful as a calorie source in the treatment of hospitalized patients. Some hospitalized patients,

25 particularly critically ill patients, require total parenteral nutrition and have a high risk of infection. These patients often have difficulty in obtaining the proper amount of nutrients and energy from the diet; a diet which both minimizes the risk

30 of infection and provides quick nutrition would be of vast benefit to these patients. These diets must

-6-

provide the essential fatty acids, including a limited amount of specific  $\omega 6$  fatty acids. Most currently available parenteral nutrition systems give much more of the essential fatty acids than is needed 5 because they use soybean or safflower oil as the fatty acid source. These oils contain primarily polyunsaturated  $\omega 6$  fatty acids but have little or no twenty carbon length  $\omega 3$  fatty acid content. Since essential fatty acid nutrition requires that 10 only 2 to 4% of the total calorie intake to be  $\omega 6$  oils and most parenteral nutrition diets supply between 10 and 50% of the calorie intake as oils, there is a large excess of  $\omega 6$  fatty acids being given on these diets.

15 While calories are important in the diet of a severely stressed patient, the form that calories are supplied in plays a significant role because carbohydrate energy sources, as opposed to fat sources, stimulate insulin release. Insulin release 20 can be harmful in stress states because of problems with insulin resistance. Complications caused by excess carbohydrate content in the diet can include fatty liver, hyperglycemia, and respiratory failure due to excess carbon dioxide production. Usually 30 25 to 50% of the dietary calories should come from dietary fat to minimize these risks but if long chain fats, particularly having a chain length of sixteen carbons or greater, are used in this quantity, they are cleared very slowly from the circulation and can 30 block the reticuloendothelial system. However, MCT's and structured lipids of MCT and LCT's provide additional fat calories and are rapidly cleared so



-7-

there is no difficulty with the reticuloendothelial system. Further, and very importantly, the MCT's do not act as substrates for prostaglandin synthesis.

Accordingly, an object of the invention is  
5 to provide a method of minimizing the effects of infection and minimizing the effects of subsequent infection in at risk animals, particularly humans, by administering a diet which promotes resistance to infection as well as supplying a readily usable  
10 energy source.

Another object of the invention is to provide a dietary supplement which provides sufficient, highly usable nutrition to stressed patients while reducing the risks of infection.

15 A further object of the invention is to provide a method of treating patients having a high risk of infection with a dietary supplement that provides essential fatty acids while assisting in resistance to infection and heart problems.

20 A still further object of the invention is to provide a lipid source and a dietary supplement useful in treating stressed patients.

These and other objects and features of the invention will be apparent from the following  
25 description.

---

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention features a synthetic triglyceride (equivalent to structured lipid) which provides a high energy fat source and fatty acids which assist in fighting infection and atherosclerotic problems. The synthetic triglyceride has a glycerol backbone with three fatty acids linked thereto, with either one or two of said fatty acids being  $\omega$ 3 fatty acids and the remainder being fatty acids selected from a group consisting of caprylic acid ( $C_8$ ), capric acid ( $C_{10}$ ) and mixtures thereof. The preferred synthetic triglyceride has two caprylic or capric fatty acids and one long chain  $\omega$ 3 fatty acid. A most preferred synthetic triglyceride is a rearranged structured lipid which has the two caprylic or capric fatty acids on non-adjacent carbons of the glycerol backbone. Sources for the  $\omega$ 3 fatty acids are plant oils, marine plankton, fungal oils, and fish oils, preferably menhaden, salmon, anchovy or herring oils. The synthetic triglyceride can be replaced by a physical mixture of long chain  $\omega$ 3 fatty acids and MCT's with similar effects.

The invention also features a method of minimizing the effects of infection and minimizing the effects of subsequent infection in at risk patients by administering a diet containing 10 to 80% by weight of an oily fraction comprising glycerol, fatty acids, and combinations thereof, 50 to 90% of the fatty acids being caprylic acid, capric acid, or mixtures and 10 to 50% being  $\omega$ 3 fatty acids. The

-9-

synthetic triglyceride may be a synthetic triglyceride as previously described or may constitute a physical mixture of MCT's and triglycerides rich in  $\omega$ 3 fatty acids. Oils which  
5 are concentrated to provide a high percentage of  $\omega$ 3 fatty acids per unit volume are a preferred  $\omega$ 3 fatty acid source.

The method of the invention is particularly useful for patients who are infected with wound  
10 infections, empyemas, bacteremias, abscesses, and septicemias. The method is also effective for patients who are suffering from surgical trauma, burns, malnutrition, starvation, aging, undergoing abdominal surgery, cancer, protein-malnourished  
15 patients, and those with secondary immunosuppression due to chemotherapy and diabetes mellitus. The synthetic triglyceride or the physical mix may be administered enterally or parenterally. A quantity of  $\omega$ 9 containing oils may also be present in the  
20 diet.

Another feature of the invention is a dietary supplement comprising 10 to 40% of an oily lipid fraction which has 50 to 90% by weight of medium chain fatty acids and 10 to 50% by weight of  
25  $\omega$ 3 fatty acids. The supplement also may contain 1 to 2% by weight of an emulsifier, 1 to 3% of an osmolality modifier, and sterile water. The oily lipid fraction can be a physical mixture of the medium chain triglycerides and triglycerides rich in  
30  $\omega$ 3 fatty acids or can be a rearranged structured lipid or synthetic triglyceride as previously

-10-

described. The preferred emulsifiers are egg yolk phospholipids and soybean phospholipids while the preferred osmolality modifier is glycerol. The lipid fraction may also contain a fraction of  $\omega 9$  fatty acids, particularly those oils rich in oleic acid, preferably high oleic safflower oil, high oleic sunflower oil, olive oil or canola oil.

The oils used to supply  $\omega 3$  fatty acids should be rich in  $\omega 3$  but should have a low concentration of vitamins A and D. If a non-concentrated oil is used, there should be no more than fifty international units (IU) of vitamin A per gram and no more than four IU of vitamin D per gram. If a concentrated oil is used, the oil could contain up to five hundred IU of vitamin A and forty IU of vitamin D per gram of oil.

Any diet within the scope of the invention would also include a small quantity of  $\omega 6$  fatty acids to provide the essential fatty acids, particularly linoleic acid, needed for good nutrition. Other nutrients, including vitamins and minerals, may be included in the diet for complete nutrition.

#### DESCRIPTION

The present invention provides a family of lipids and lipid-based dietary supplements which provide a method of minimizing the risks and effects of infection in high risk patients as well as providing benefits to patients with heart problems.

-11-

The mixtures of triglycerides rich in  $\omega 3$  fatty acids and medium chain fatty acids described herein provide benefits in replacing the standard fatty acid composition of dietary supplements used in parenteral and enteral feedings. Survival to challenge with infection is also improved.

Conventional dietary supplements have primarily soybean or safflower oil as their lipid or fatty acid source. Soybean oil has approximately 53%  $\omega 6$  fatty acids and only 8%  $\omega 3$  fatty acids (as a-linolenic acid only) while safflower oil has almost 78%  $\omega 6$  fatty acids and substantially no  $\omega 3$  fatty acids. In contrast, fish oils such as menhaden oil have 22% or more  $\omega 3$  fatty acids and only 2 to 5%  $\omega 6$  fatty acids. Replacing the predominantly  $\omega 6$  fatty acids with predominantly  $\omega 3$  fatty acids will promote prostaglandin Type 3 synthesis at the expense of prostaglandin Type 2 synthesis, yielding the intended physical benefits. The medium chain fatty acids do not function as precursors for prostaglandins of either type, leaving the  $\omega 3$  fatty acids unopposed. Further, by using medium chain fatty acids in combination with  $\omega 3$  fatty acids, a high calorie level and excellent absorption of fatty acids can be achieved without causing problems in the reticuloendothelial system. The more rapid uptake of lipid using an oil rich in  $\omega 3$  fatty acids and MCT's should enhance membrane incorporation of the  $\omega 3$  fats as well as limiting the impairment of the reticuloendothelial system possible with diets containing high levels of long chain fatty acids.

-12-

Another benefit is that many infectious agents have endotoxins or elicit monokines, e.g., interleukin-1 and tumor necrosis factor, which increase the Type 2 prostaglandin level in the body.

5 By giving a diet which promotes Type 3 prostaglandin synthesis at the expense to the Type 2 prostaglandins, survival from infection should be increased.

The following, non-limiting example will  
10 further show the efficacy of the present invention.

EXAMPLE 1.

This Example illustrates a diet based on a structured lipid of the present invention that can improve effectiveness against infection as compared  
15 with a conventional diet based on safflower oil. The structured lipid diet of the invention provides benefits in combating infection while providing excellent nutrition.

Table 1 lists the ingredients for a diet  
20 which is useful as a guinea pig demonstration diet. The oil fraction contained 145 grams of the MCT/menhaden  $\omega$ 3-structured lipid and 5 grams of safflower oil to prevent linoleic acid deficiency. This is a standard Reid-Briggs guinea pig diet except  
25 the oil content was raised so that the diet contains 15% by weight of lipid as opposed to the traditional 7.3%. Thirty-six percent of the dietary calories are lipid derived as compared with 15% in standard diets.

-13-

TABLE 1DIET COMPOSITION: MODIFIED REID-BRIGGS  
SEMI-PURIFIED GUINEA PIG DIET

INGREDIENT		AMOUNT PER KILOGRAM (GRAMS)
5	Casein	300
	Corn Starch	200
	Sucrose	89
	Glucose	0
	Cellulose	150
10	Oil	150
	Arginine	3
	Salt Mix	90
	Vitamin Mix	10
	Choline Chloride	4
15	Ascorbic Acid	<u>4</u>

1,000 gr total

The MCT/menhaden  $\omega$ 3-structured lipid can be was made using standard procedures. The most common procedure uses sodium methylate as a catalyst for the interesterification reaction, forming the structured lipid. Because water "poisons" the sodium methylate catalyst, it is first necessary to dry the fats and/or oils used in the process. This is normally carried out by heating the fats to a temperature of 120-150°C. while under vacuum.

Once the fats are dry (having a water content of less than 0.001%), the fats are cooled to

-14-

the reaction temperature of 60-80°C. Sodium methyllate powder, approximately 0.2-0.4% by weight based on the fat content, is added to the dried fat and agitated for 30 to 60 minutes. A small amount of  
5 soda ash may be added at this time to neutralize free fatty acid. Once the reaction is completed, the catalyst is neutralized using CO<sub>2</sub> or phosphoric acid prior to water washing, refining and drying. Further details of this type of procedure can be found in a  
10 paper by Sreenivasan, J.A.O.C.S. 55:796-805 (1978).

Table 2 illustrates the specific fatty acid content of a standard safflower oil control diet and the MCT/menhaden oil  $\omega$ 3-structured lipid diet. The MCT diet contains more then 50% of its oil as  
15 C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> fatty acids while the safflower oil control diet has none. Additionally, the safflower oil diet lacks the long chain polyunsaturated  $\omega$ 3 fatty acids, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids.

20 Diets of this type assist in infection protection and provide the other benefits of the invention. Although the exact ingredients and amounts would have to be modified for humans, this would lead one skilled in the art to the proper  
25 proportions for patients in need of lipid nutrition.



TABLE 2

DIETARY OIL FATTY ACID COMPOSITION  
(IN PERCENT TOTAL FATTY ACIDS)

5 FATTY ACID		SAFFLOWER OIL	MCT/MENHADEN OIL
	C8:0 Caprylic	0	34.0
	C10:0 Capric	0	17.1
	C12:0 Lauric	0	0.2
	C14:0 Myristic	.1	3.6
10	C16:0 Palmitic	6.5	7.6
	C16:1 $\omega$ 7 Palmitoleic	---	5.0
	C18:0 Stearic	2.4	2.5
	C18:1 $\omega$ 9 Oleic	13.1	6.0
	C18:1 $\omega$ 7	---	1.0
15	C18:2 $\omega$ 6 Linoleic	77.7	1.2
	C20:4 $\omega$ 6 Arachidonic	---	0.5
	C20:4 $\omega$ 3	---	1.5
	C20:5 $\omega$ 3 Eicosapentaenoic	---	14.5
	C22:5 $\omega$ 6	---	.4
20	C22:5 $\omega$ 3	---	1.0
	C22:6 $\omega$ 3 Docosahexaenoic	---	3.6
	C24:1 $\omega$ 9	---	---
	Other	.2	---

EXAMPLE 2.

- 25            This Example illustrates one procedure for forming an oil emulsion which acts as a dietary supplement for patients which will enhance resistance to infection while providing good nutrition and an

-16-

excellent energy source. Patients who may benefit from such a supplement include those with secondary immunosuppression due to diabetes mellitus or chemotherapy, as well as those with other systemic stress. In these latter patients, the total polymorphonuclear leukocyte count is normally less than 1,000/mm<sup>3</sup>. Another group of patients who could benefit are protein-malnourished patients. In these patients, the serum albumin level in plasma is normally less than 3.2 gm/dl or recent (within six months) weight loss of greater than 10% of original body weight has occurred.

The oil emulsion is made as follows. For each liter of emulsion, 100-300 gm of MCT/menhaden ω3-structured lipid is mixed with 11 gms of an emulsifier, e.g., egg yolk phospholipids USP, 22.5 gms of an osmolality modifier, e.g., glycerin USP, and sterile water USP to bring the volume to a liter. Specifically, the oil is added to a high shear mixer such as a Waring blender with steel blades operated at 1,600 RPM. The phospholipids are added slowly to the oil and mixed at high speed for six minutes. Sterile water is added to make a final volume of one liter in a steady stream to the phospholipid and oil mixture and emulsified for twenty minutes at 1,600 RPM. The attainment of the oil-in-water emulsion is confirmed by the "drop dispersion test". Emulsification is continued until the coarse oil emulsion disperses freely in water but not in oil.

-17-

The coarse emulsion is then passed through a high speed homogenizer five times until particle size is less than one micron. At that time, five more passes through the high speed homogenizer are performed and with each pass, glycerin is added to the emulsion. During the last five passes, additional water is added to make the final emulsion volume up to the one liter batch. Normally, all volumes are multiplied ten-fold and a ten liter batch is mixed at once.

Aliquots of the emulsion are set aside for measuring particle size which should be between 0.24 and 0.75 microns. The solutions are then passed through a five micron particle filter into sterile and pyrogen free evacuated containers. The emulsion is then sterilized at low temperature (105°C.) for twenty-five minutes. The solutions are cooled to room temperature and stored in the dark at 9°C. for one week. Prior to patient administration, the samples are retested for particle size and the presence of bacterial or endotoxin contamination. If the particle size is greater than one micron or the endotoxin concentration is greater than 1 ng, the batch of emulsion is discarded.

This dietary supplement can be used in patients who may be susceptible to a number of infectious agents. Examples of these infectious agents include E. coli, Pseudomonas, or Klebsiella as gram negative bacteria; Staphylococcus aureus or albus as gram positive bacteria; Herpes simplex or zoster as viruses; and fungi such as Candida.

-18-

Susceptibility to a variety of parasites can also be improved by this type of supplement.

While the method and dietary supplement disclosed herein will not necessarily prevent the onset of infection caused by these agents, it will promote survival of infected patients or animals. The use of a MCT/ $\omega$ 3-structured lipid incorporating  $\omega$ 3 fatty acids provides not only the  $\omega$ 3 benefits of promoting survival to infection but also the enhanced benefit of providing easily absorbed calories from the MCT's which do not promote insulin secretion as would a carbohydrate energy source. Further, the use of the MCT's together with the  $\omega$ 3 oils seem to promote the absorption and sparing of the  $\omega$ 3 oils.

The specific method and dietary supplement set forth herein are purely illustrative and those skilled in the art may determine other modifications and variations of these procedures. Such other modifications and variations are included within the scope of the following claims.

What is claimed is:

-19-

1. A synthetic triglyceride comprising a glycerol backbone having three fatty acids attached thereto, said fatty acids being selected from a first group consisting of  $\omega$ 3 fatty acids, and a second group caprylic acid, capric acid, and mixtures thereof;

whereby at least one of said fatty acids is selected from said first group and at least one of said fatty acids is selected from said second group.

2. The synthetic triglyceride of claim 1 wherein two of said fatty acids are selected from said second group.

3. The synthetic triglyceride of claim 2 wherein said two fatty acids selected from said second group are bound to non-adjacent carbon atoms of said glycerol backbone.

4. The synthetic triglyceride of claim 3 comprising a rearranged structured lipid.

5. The synthetic triglyceride of claim 1 wherein said  $\omega$ 3 fatty acids are derived from plant oils, marine plankton oils, fungal oils, or fish oils.

6. The synthetic triglyceride of claim 5 wherein said fish oils are selected from a group consisting of menhaden oil, salmon oil, anchovy oil, herring oil, and mixtures thereof.

-20-

7. A method of minimizing the effects of infection and minimizing the effects of subsequent infection in at risk patients by administering a diet containing 10 to 80% by weight of an oily fraction, said oily fraction comprising glycerol, fatty acids, and combinations thereof, 10 - 50% of said fatty acids being selected from a first group consisting of  $\omega$ 3 fatty acids and 10 - 90% of said fatty acids being selected from a second group consisting of caprylic acid, capric acid, and mixtures thereof.

8. The method of claim 7 wherein said first group comprises 30 - 50% of the fatty acids in said oily fraction and said second group comprises 50 - 70% of the fatty acids in said oily fraction.

9. The method of claim 7 wherein said second group comprises medium chain triglycerides.

10. The method of claim 7 wherein said oily fraction comprises synthetic triglycerides having three fatty acids bound to said glycerol as a backbone, at least one of said fatty acids being selected from said first group and at least one of said fatty acids being selected from said second group.

11. The method of claim 10 wherein said synthetic triglyceride comprises two fatty acids selected from said second group and one fatty acid selected from said first group.

-21-

12. The method of claim 11 wherein said synthetic triglyceride has said  $\omega$ 3 fatty acid being in a central position on said glycerol backbone and comprises a rearranged structured lipid.
- 5 13. The method of claim 9 wherein said oily fraction comprises a physical mixture of medium chain triglycerides and triglycerides rich in  $\omega$ 3 fatty acids.
- 10 14. The method of claim 7 wherein said patients have wound infections, empyemas, bacteremias, abscesses, or septicemias.
- 15 15. The method of claim 7 wherein said patients are suffering from surgical trauma, burns, malnutrition, starvation, aging, cancer, or are protein-malnourished.
16. The method of claim 7 wherein said patients are undergoing abdominal surgery.
- 20 17. The method of claim 7 wherein said patients are suffering from secondary immunosuppression due to chemotherapy or diabetes mellitus.
18. The method of claim 7 wherein said diet is administered parenterally.
- 25 19. The method of claim 7 wherein said diet is administered enterally.
-

-22-

20. The method of claim 7 wherein said first group comprises a concentrated oil containing  $\omega$ 3 fatty acids.

21. The method of claim 7 wherein said oily  
5 fraction further comprises  $\omega$ 9 fatty acids.

22. A dietary supplement comprising 10 to 40% of an oily lipid fraction, said oily lipid fraction being 10 to 90% by weight medium chain triglycerides and 10 to 50% by weight  $\omega$ 3 fatty acids.

10 23. The dietary supplement of claim 22 further comprising 1 - 2% by weight of emulsifier selected from a group consisting of egg yolk phospholipids and soybean phospholipids.

15 24. The dietary supplement of claim 22 further comprising 1 - 3% by weight of an osmolality modifier.

25. The dietary supplement of claim 24 wherein said osmolality modifier comprises a glycerol.

26. The dietary supplement of claim 22 further  
20 comprising 0-90% of an oil containing  $\omega$ 9 fatty acids.

27. The dietary supplement of claim 26 wherein said  $\omega$ 9 containing oil comprises an oil rich in oleic acid.



-23-

28. The dietary supplement of claim 27 wherein said oil rich in  $\omega$ 9 fatty acids comprises an oil selected from a group consisting of high oleic acid safflower oil, high oleic acid sunflower oil, olive oil, and canola oil.

29. The dietary supplement of claim 22 wherein said  $\omega$ 3 fatty acids are selected from a group of oils derived from fish oils, plant oils, fungal oils, marine plankton oils, and mixtures thereof.

30. The dietary supplement of claim 29 wherein said oils are concentrated.

31. The dietary supplement of claim 22 wherein oily lipid fraction comprises synthetic triglycerides, said synthetic triglycerides consist essentially of triglycerides comprising a glycerol backbone and three fatty acids bound thereto, at least one of said fatty acids being said  $\omega$ 3 fatty acid and at least one of said fatty acids being selected from a group consisting of caprylic acid, capric acid, and mixtures thereof.

32. The dietary supplement of claim 31 wherein said synthetic triglyceride has two fatty acids selected from the group consisting of caprylic acid, capric acid, and mixtures thereof and the third fatty acid being an  $\omega$ 3 fatty acid.

33. The dietary supplement of claim 32 wherein said synthetic triglycerides comprises a rearranged structured lipid.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. **PCT/US88/03037**

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
IPC(4): A61K 37/22		
U. S. CL: 514/549		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
U.S.	260/398; 405.5; 410.7; 410.8 514/549; 552; 560	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
Chemical Abstracts 10th and 11th Index (1977-1986) "Fatty Acids" "Glycerol Esters" "Octanoic Acid Ester" "Decanoic Acid Ester".		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
Y	OSOL et al, The Dispensatory of the United States, 25th edition published 1955 by Lippincott Co. (Philadelphia, USA) see pages 346 and 347 "Cod Liver Oil".	7-33
Y	BACH et al, The American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 36 issued November 1982 (Am. Soc. Clinical Nutrition) "Medium-Chain Triglycerides" pages 950 to 962 (especially pages 954-956).	7-33
A	US, A, 4,272,548 Published 9 June 1981 Gatzert et al.	1-6
<p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
13 Dec 1988		09 FEB 1989
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
ISA/US		Sam Rosen
		Sam Rosen

⑫ 公表特許公報(A)

平2-502010

⑬ 公表 平成2年(1990)7月5日

⑭ Int.Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 69/587  
A 23 D 9/00  
A 23 L 1/30

識別記号 庁内整理番号  
5 1 6 8018-4H  
Z 7823-4B  
8114-4B※

審査請求 有  
予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 8 頁)

⑮ 発明の名称 オメガ-3・中間鎖トリグリセリド混合物を利用する代替食物

⑯ 特 願 昭63-508081

⑰ 翻訳文提出日 平2(1990)3月2日

⑱ 出 願 昭63(1988)8月31日

⑲ 国際出願 PCT/US88/03037

⑳ 国際公開番号 WO89/02275

㉑ 国際公開日 平1(1989)3月23日

優先権主張 ㉒ 1987年9月3日 ㉓ 米国(US) ㉔ 092,438

㉕ 発 明 者 ビストリアン, ブルース アー アメリカ合衆国 01938 マサチューセッツ, イブスウィッチ, アン  
ジラ ロード 189

㉖ 出 願 人 ニュー イングランド デー アメリカ合衆国 02115 マサチューセッツ, ボストン, ビルグリ  
コネス ホスピタル コーポレ ム ロード 185  
イシヨン

㉗ 代 理 人 弁理士 倉内 基弘 外1名

㉘ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特  
許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), SE(広域特許)

最終頁に続く

特許請求の範囲

1.  $\omega$  3 脂肪酸よりなる第1群、及びカプリル酸、カプリン酸、及びこれらの混合物よりなる第2群から選択した3個の脂肪酸を、グリセロール骨格に結合したものを含む合成トリグリセリドにして、少なくとも1個の脂肪酸は前記第1群から選択され、少なくとも1個の脂肪酸は前記第2群から選択されている合成トリグリセリド。
2. 2個の脂肪酸は第2群から選択されている特許請求の範囲第1項記載の合成トリグリセリド。
3. 第2群から選択された2個の脂肪酸はグリセロール骨格の非隣接炭素原子に結合されている特許請求の範囲第2項記載の合成トリグリセリド。
4. 再配置構造化脂質である特許請求の範囲第3項記載の合成トリグリセリド。
5.  $\omega$  3 脂肪酸が植物油、解散プランクトン油、ファンガル油、又は魚油に由来している特許請求の範囲第1項記載の合成トリグリセリド。
6. 魚油が大にしん(メンハデン)油、さけ油、アンチョビ油、にしん油、及びそれらの混合物よりなる群から選択されている特許請求の範囲第5項記載の合成トリグリセリド。
7. 危険状態の患者への感染作用を抑制し、或は投与後の感染作用を最小に抑制するにあたり、グリセロール、脂肪酸又はそれらの混合物を含む10~80重量%の油分を含有する食物であって、前記脂肪酸の10~50重

量%が $\omega$  3 脂肪酸からなる群から選択した脂肪酸であり、前記脂肪酸の10~90重量%がカプリル酸、カプリン酸、及びこれらの混合物よりなる第2群から選択されている食物を、患者に投与することによる感染抑制方法。

8. 第1群は油分中30~50%の脂肪酸からなり、第2群は油分中50~70%の脂肪酸からなる特許請求の範囲第7項記載の方法。

9. 第2群は中間鎖トリグリセリドを含む特許請求の範囲第7項記載の方法。

10. 油分は3個の脂肪酸をグリセロール骨格に結合したものを含む合成トリグリセリドであり、少なくとも1個の脂肪酸は前記第1群から選択され、少なくとも1個の脂肪酸は前記第2群から選択されている特許請求の範囲第7項記載の方法。

11. 合成トリグリセリドは第2群から選択されている2個の脂肪酸と、第1群から選択されている1個の脂肪酸とを有する前記第10項記載の方法。

12. 合成トリグリセリドはグリセロール骨格の中心に $\omega$  3 脂肪酸を有し、又再配置構造化脂質よりなる特許請求の範囲第11項記載の方法。

13. 油分は中間鎖トリグリセリドと $\omega$  3 脂肪酸富化トリグリセリドとの混合物である特許請求の範囲第9項記載の方法。

14. 患者は傷感染症、腎臓症、貧血症、腫瘍、又は敗

血症出ある特許請求の範囲第7項記載の方法。

15. 患者は外傷、炎症、栄養失調症、飢餓症状、高令、異常外科手術、癌、又は蛋白欠乏症である特許請求の範囲第7項記載の方法。

16. 患者は以上外科手術を行なうものである特許請求の範囲第7項記載の方法。

17. 患者は化学療法のために二次的な免疫不全、又は糖尿病である特許請求の範囲第7項記載の方法。

18. 食物は経口的に投与される特許請求の範囲第7項記載の方法。

19. 食物は経口的に投与される特許請求の範囲第7項記載の方法。

20. 第1群は $\omega$ 3脂肪酸含有濃縮油を含有する特許請求の範囲第7項記載の方法。

21. 油分は更に $\omega$ 9脂肪酸を含有する特許請求の範囲第7項記載の方法。

22. 10～40%の油性脂質分を含み、該脂質分の10～90%重量%が中間鎖トリグリセリドであり、該脂質分の10～50重量%が $\omega$ 3脂肪酸である代替食物。

23. 卵黄燐脂質及び大豆燐脂質よりなる群より選択した1～2重量%の乳化剤を含有する特許請求の範囲第21項記載の代替食物。

24. 1～3重量%の浸透改良剤を更に含む特許請求の範囲第22項記載の代替食物。

25. 浸透改良剤がグリセロールである特許請求の範囲第24項記載の代替食物。

26.  $\omega$ 9脂肪酸を含有する0～90%の油分を更に含む特許請求の範囲第22項記載の代替食物。

27.  $\omega$ 9脂肪酸を含有する油分はオレイン酸富化油である特許請求の範囲第26項記載の代替食物。

28.  $\omega$ 9脂肪酸を富化した油分は高オレイン酸、ペニバナ油、高オレイン酸サフラワー油、オリーブ油、及びカノラ油よりなる群から選択される特許請求の範囲第27項記載の代替食物。

29.  $\omega$ 3脂肪酸は魚油、植物油、フアンガル油、解放プランクトン油、及びそれらの混合物よりなる群から選択した特許請求の範囲第22項記載の代替食物。

30. 油は濃縮されている特許請求の範囲第29項記載の代替食物。

31. 油性脂質分は合成トリグリセリドであり、この合成トリグリセリドはグリセロール骨格とそれに結合された3個の脂肪酸とより実質的に構成され、脂肪酸の少なくとも1個は $\omega$ 3脂肪酸であり、又少なくとも1個はカプリル酸、カプリン酸、及びこれらの混合物よりなる群から選択された特許請求の範囲第22項記載の代替食物。

32. 合成トリグリセリドはカプリル酸、カプリン酸、及びこれらの混合物よりなる群より選択される2個の脂肪酸と、 $\omega$ 3脂肪酸である第3の脂肪酸を有する特許請

求の範囲第31項記載の代替食物。

33. 合成トリグリセリドは再配列構造脂質である特許請求の範囲第32項記載の代替食物。

#### 明 細 書

#### オメガ-3・中間鎖トリグリセリド 混合物を利用する代替食物

#### 関連出願の表示

本発明は1984年7月12日に出願された米国特許出願の部分継続出願である。

#### 発明の背景

食物の改善に対する人々の認識を含め、脂質養分の分野では最近数年間に大きな変化が生じている。多くの人々は健康上の理由、特に血液中のコレステロールの量を抑制するために、複合飽和動物脂肪をポリ不飽和植物脂肪に変更している。より最近では、魚油がコレステロール、トリグリセリド抑制及び抗血栓の利点から代替食品として示唆されている。これに加えて、中間鎖トリグリセリド(MCT)、すなわちC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>の脂肪酸をグリセロール主鎖に結合したものが実験的に主に病院で栄養源として使用されている。この脂肪酸は摂取が速く、体による利用効率が高い。他の実験的な試みは米国特許第4528197等により行われている構造改良脂質である。しかしながら、これらの栄養源は万能ではなく、脂肪酸の人体への吸収及び/又は患者の健康などの点で多くの問題を有する。これらの問題は一部脂肪酸混合物の種類に依存する。従って、より良好な脂質栄養代替物を

提供する必要がある。

脂質そのもの、或はその供給源に対する理解や改善はより良い栄養計画を得るために必要である。脂質は一般に長鎖ポリ不飽和脂肪酸であり、3つの主要な群すなわち $\omega$ 3、 $\omega$ 6及び $\omega$ 9より成る。これらの群は脂肪酸のメチル端に最も近い二重結合の位置に基づいて分類されたものである。つまり最も近い二重結合メチル基から第3及び第4炭素位置の間にあるならば分子は $\omega$ 3脂肪酸であり、二重結合がメチル基から第8〜7番目の間にあるならば $\omega$ 6脂肪酸である。人体および他の動物は脂肪酸の鎖を不飽和化ないし延長できるが、脂肪酸の種類を1つの種類から他の種類に変えることはできない。通常の栄養摂取で消費される大抵の脂肪酸は $C_{16}$ 〜 $C_{18}$ の鎖を有し、体内で消化され或いは作られるものは炭素数20以上の脂肪酸が生理機能の面から最も重要である。 $\omega$ 9脂肪酸は主として20個の炭素数を有するエイコサトリエノイン酸( $C_{20}:3\omega9$ )を生成するように鎖延長し、一方最も重要な炭素20個の $\omega$ 6脂肪酸はアラキジン酸( $C_{20}:4\omega6$ )である。 $\omega$ 3脂肪酸は通常延長及び不飽和化されると20炭素のエイコサペンタエノイン酸( $C_{20}:5\omega3$ )または20炭素数のドコサヘキサエノイン酸( $C_{22}:6\omega3$ )になる。なお、( $C$  :  $\omega$  )は順に鎖中の炭素数、二重結合数、及び脂肪酸の群を示す。

炭素数20個の脂肪酸が重要な理由の1つはそれらが

びプロスタグランジンE<sub>2</sub>はタイプ3のプロスタグランジンに属する。

$\omega$ 3及び $\omega$ 6脂肪酸はプロスタグランジン経路に対する基質として使用できるが、体内でプロスタグランジン混合物を変性してこれら脂肪酸の摂取率を改善することができる。 $\omega$ 6脂肪酸富化食物の代りに $\omega$ 3脂肪酸富化食物を供給することによりタイプ2とタイプ3の割合を変えることを提案した文献があるが(例えばサンダース外、Clin. Sci. 61, pp317-324(1981))、比例関係はない。先ずアラキジン酸はシクロオキシゲナーゼの好ましい基質であるから、食物中の $\omega$ 6脂肪酸は優先的に使用されるようである。第2に、 $\omega$ 3及び $\omega$ 6長鎖脂肪酸の体内への吸収は緩慢であり、また同等でないかも知れない。タイプ3のプロスタグランジンの増加と血栓及び感染に対する防御の間には或る種の相関があるようであるので、タイプ3/タイプ2のプロスタグランジンの割合を最適な方法で増大させることが重要である。食物の $\omega$ 6脂肪酸含有量を下げ、 $\omega$ 3のそれを増大させることが感染に対する感受性を改善しないとすれば、血小板のトロンボキサンA<sub>2</sub>の量が増大することになる。心臓病患者を改善する1つの理論では、血小板の粘着性がトロンボキサンA<sub>2</sub>の量により影響を受けること、A<sub>2</sub>が多い程粘着性の高い血小板になるとされている。 $\omega$ 3脂肪酸をシクロオキシゲナーゼ-プロスタグランジン合成経路に供給することによりトロンボキサンA<sub>2</sub>が増し、ト

各種プロスタノイド合成経路(すなわち脂肪酸からプロスタグランジン類を合成する化学反応)において基質として作用する能力がある点にある。この経路の第1酵素は $\omega$ 6脂肪酸のアラキジン酸を哺乳動物中の主要基質として有するシクロオキシゲナーゼである。血小板ではアラキジン酸はトロンボキサンA<sub>2</sub>を形成する経路の酵素により変性される。このA<sub>2</sub>は血小板凝集剤及び血管収縮剤の作用を有する。内皮細胞ではアラキジン酸は血管拡張剤及び血小板抗凝集剤の作用を有するプロスタサイクリンI<sub>2</sub>に変わる。Tリンパ細胞を含めた各種組織及び器官ではアラキジン酸はプロスタグランジンE<sub>2</sub>に変わり、サブプレッサT細胞を刺激し、また免疫抑制作用を有する。トロンボキサンA<sub>2</sub>、プロスタサイクリンI<sub>2</sub>、及びプロスタグランジンE<sub>2</sub>はすべてタイプ2のプロスタグランジンに属する。

同じ酵素、シクロオキシゲナーゼはまた $\omega$ 3脂肪酸を基質として使用することができる。血小板ではエイコサペンタエン酸はトロンボキサンA<sub>2</sub>に変わり内皮細胞内ではエイコサペンタエン酸はプロスタサイクリンI<sub>2</sub>に変わる。プロスタサイクリンI<sub>2</sub>はI<sub>2</sub>と同様な血管拡張作用と血小板抗凝集作用を有する。トロンボキサンA<sub>2</sub>は強い血管収縮剤の作用を有し、血小板の凝集は行わない。Tリンパ細胞を含めた各種組織及び器官中で形成されるプロスタグランジンE<sub>2</sub>は免疫抑制作用を持たない。トロンボキサンA<sub>2</sub>、プロスタサイクリンI<sub>2</sub>、及

ロンボキサンA<sub>2</sub>が減じ、それにより血小板の粘着性が減じ、冠状動脈の血栓が減じる。さらに、トロンボキサンA<sub>2</sub>が減じると、内毒素の攻撃に対する生存率が高まる。(クック外、J. Clin. Invest. 65:221(1980)参照)。

長鎖脂肪酸の体内への吸収は、初期加水分解の必要とリンパ系の利用のために、比較的遅い。これに対して、MCTは初期的な腸内加水分解なしに腸門部で体内へ迅速に吸収される。バッチ外 Am. J. of Cl. Nut. 36, 1982年11月号、951-962頁の「中間鎖トリグリセリド、更新」には、MCTとして同一のグリセロール骨格に結合した長鎖脂肪酸は通常のトリグリセリドよりも吸収が速いことを報告している。

速い吸収のため、MCTは入院患者の治療においてカロリー源として有用である。或る患者、特に重症は非経口的な栄養供給を必要とし、感染症を惹き起す高度の危険がある。これらの患者に適性量の栄養とエネルギーを食物から摂取することが困難である。感染症の危険を減じ、しかも迅速な養分の供給を行う食物があればこうした患者には大きい利益となる。こうした食物は限定された量の特定の $\omega$ 6脂肪酸を含む必須脂肪酸を供給できなければならぬ。現在入手できる非経口栄養源は大抵の場合脂肪酸源として大豆油またはサフラワー油を利用しているので必要以上の必須脂肪酸を含有する。これらの油は主にポリ(多価)不飽和 $\omega$ 6脂肪酸を含有するものであって、20炭素長の $\omega$ 3脂肪酸はほとんど又は全然

含有していない。必須脂肪酸としては全カロリーのわずかに2～4%の $\omega$ 6脂肪酸の摂取で良いのに、大抵の非経口食物は約10～50%のカロリーを油として摂取するから、こうした代替食物によると大過剰の $\omega$ 6脂肪酸が与えられることになる。

強いストレスを受けた患者の食事ではカロリーが重要であるが、供給カロリーの形態は重要な役割を司る。何故なら脂肪源とは違って炭水化物はインスリン放出を刺激するからである。インスリンの放出はインスリン抵抗の問題があるのでストレス状態では危険である。過剰の炭水化物によって生じる問題には脂肪肝、高血糖症、及び過剰の二酸化炭素生成による呼吸系の損傷である。通常、これらの危険を減少するには30～50%の食物カロリーは脂肪分に由来しなければならないが、若しも長鎖、特に16炭素以上の脂肪類がこの量で使用されると、それらは循環系から緩慢に除去されるため、細網内皮系を阻害するおそれがある。しかし、MCT、MCTの構成脂質及びLCTは追加の脂肪性カロリーを供給するが、速かに除去されるため、細網内皮系に困難を生じない。さらに、非常に重要なことには、MCT類はプロスタグランジン合成の基質として作用しない。

プリル酸又はカプリン酸と1個の長鎖 $\omega$ 3脂肪酸である。最も好ましい合成トリグリセリドはグリセロール骨格の非隣接炭素に結合した2個のカプリル酸又はカプリン酸を有する再配置構造化(structured)脂質である。

$\omega$ 3脂肪酸源としては植物油、海産プランクトン、ファンガル油、及び魚油、特にメンハデン(大にしん)、さけ、アンチョビ、又はにしん油である、合成トリグリセリドは同様な効果を有する長鎖 $\omega$ 3脂肪酸及びMCTの機械的な混合物と置き換えても良い。

本発明は又危険状態の患者への感染作用を抑制し、或はその後の感染作用を最小に抑制する方法を提供するのであり、この方法はグリセロール、脂肪酸又はそれらの組合せを含む10～80重量%の油分と、カプリル酸、カプリン酸又はそれらの混合物である50～90重量%の脂肪酸と、10～50重量%の $\omega$ 3脂肪酸とからなる食物を投与することからなる。合成トリグリセリドは上に述べた合成トリグリセリドでも良いし、MCTと $\omega$ 3脂肪酸富化合成トリグリセリドの機械的な混合物でも良い。濃縮して高率の $\omega$ 3脂肪酸を与えるようにした油は好ましい $\omega$ 3脂肪酸源である。

本発明の方法は特に感染症、菌血症、菌血症、腫瘍、及び敗血症の患者に使用すると有用である。本方法は又手術外傷、炎症、栄養失調症、飢餓症状、高令、異常外科手術、癌、蛋白欠乏症を有する患者に、又化学療法のために二次的な免疫不全や糖尿病の患者に対して有

従って本発明の目的は、感染抵抗を促進し且つ容易に使用出来るエネルギー源を提供する食物の投与によって、危険状態の動物特にヒトへの感染作用を抑制し、或はその後の感染作用を抑制する方法を提供することである。

本発明の他の目的は感染の危険を抑止しながらストレス状態にある患者に充分かつ高度に利用可能な成分を供給出来る代替食物を提供することである。

本発明の更に他の目的は高度に感染の危険がある患者に必須脂肪酸を供給して感染及び心臓疾患への抵抗性を与える可く助成する代替食物により患者を処置する方法を提供することにある。

本発明の更に他の目的はストレス状態の患者の処置に有用な代替食物を提供することである。

これらの目的及び本発明の目的は次の記載から明らかになる。

#### 発明の要約

本発明は感染症を抑制し、アテロール性動脈硬化症を抑制する高カロリー脂肪源及び脂肪酸を提供できる合成トリグリセリド(構造化脂質と均等)を特徴とする。この合成トリグリセリドはグリセロールの骨格に3個の脂肪酸を結合したものであり、これらの脂肪酸の1個又は2個は $\omega$ 3脂肪酸であり、残りはカプリル酸(C<sub>8</sub>)、カプリン酸(C<sub>10</sub>)、及びこれらの混合物よりなる群より選択される。好ましい合成トリグリセリドは2個のカ

用である。合成トリグリセリド又はその機械的混合物は経口又は非経口投与出来る。 $\omega$ 9脂肪酸含有油のある量も存在しても良い。

本発明の他の特徴は中間鎖脂肪酸を50～90重量%と $\omega$ 3脂肪酸を10～50重量%とを含有する油状の脂質を10～40重量%含有した代替食物にある。この代替食物は更に1～2重量%の乳化剤と、1～3重量%の浸透性改質剤と、殺菌水を含有し得る。油状脂質分は中間鎖トリグリセリドと $\omega$ 3脂肪酸富化合成トリグリセリドの機械的な混合物であるか、又は先に述べた再配置構造を有する脂質又は合成トリグリセリドであってよい。好ましい乳化剤は卵黄卵脂質、大豆卵脂質であり、一方好ましい改質剤はグリセロールである。脂質分は更に $\omega$ 9脂肪酸、特にオレイン酸、更に特定のには高オレインベニバナ油、高オレインサンフラワー油、又はカノラ油である。

$\omega$ 3脂肪酸を供給するのに使用する油は $\omega$ 3脂肪酸に富んでいても、低ビタミンA及びDのものである方が良い。もしも未濃縮油が使用される場合には1gにつき50国際単位(IU)より多いビタミンAおよび4国際単位より多いビタミンDを含有すべきでない。濃縮油を使用する場合には油には500国際単位までのビタミンA及び40国際単位までのビタミンDを含有することが出来る。

更に、本発明の範囲に含まれる代替食物は少量の $\omega$

6 脂肪酸を含むことにより必須脂肪酸、特に食物養分として必要なリノール酸を供給する。ビタミン類及びミネラル類等の他の栄養分も本発明の代替食物に含有されて良い。

#### 説明

本発明は高度に感染の危険がある患者の感染を減少し、或は心臓疾患を有する患者に利益を与える方法に使用される脂質及び脂質を基本とする代替食物を提供する。ここに述べた $\omega$ 3脂肪酸に富んだトリグリセリド及び中間鎖脂肪酸の混合物は、経口又は非経口的に供給される標準的な食物の代わりに使用することにより所期の効果を奏する。又感染症に対する抵抗を改善する。

従来の代替食物の脂質又は脂肪酸源として大豆油又はペニバナ油を含有する。大豆油はほぼ53重量%の $\omega$ 6脂肪酸とわずかに8重量%の $\omega$ 3脂肪酸（ $\alpha$ -リノール酸として）を含有する。一方ペニバナ油は78重量%の $\omega$ 6脂肪酸を含有するがほとんど $\omega$ 3脂肪酸を含有しない。これに対して、大にしん油のような魚油は22重量%の $\omega$ 3脂肪酸を含有しわずかに2～5重量%の $\omega$ 6脂肪酸を含有する。 $\omega$ 6脂肪酸を主として $\omega$ 3脂肪酸で置換するとタイプ2のプロスタグランジンを抑制しながらタイプ3のプロスタグランジンの合成が促進され、その結果所期の生理的な作用効果が得られる。中間鎖脂肪酸はいかなる種類のプロスタグランジン前駆物質としても作用せず、そのまま $\omega$ 3脂肪酸を残す。更に、中間

鎖脂肪酸を $\omega$ 3脂肪酸と併用することにより、高カロリーと優れた脂肪酸吸収率が得られ、しかも細網内皮系を阻害することがない。 $\omega$ 3脂肪酸富化油とMCT脂質とを使用する脂質の迅速な摂取のため、 $\omega$ 3脂肪酸の割合は高められ、しかも多量の長鎖脂肪酸を含有する食物の場合に起きた細網内皮系の障害は抑制される。

他の利点は、多くの感染抑制剤が内毒素を有するか或はモノキシン類例えばインターロイキン-1及び腫瘍壊死因子を誘発し、体内のタイプ2のプロスタグランジンを増加するのに対して、本発明ではタイプ2のプロスタグランジンを抑制しながらタイプ3のプロスタグランジンの合成を促進する食物を与えることにより、感染に対する抵抗性を高めることが出来ることである。

以下の本発明の非限定的な例は本発明の作用効果を更に明示する。

#### 例1

この例は本発明の構造化脂質を基本にした食物が、従来のペニバナ油を基本にした食物に比較して感染症に対して改善された効果を有することを示す。本発明の構造化脂質食物は優れた栄養を供給しながら感染症に抵抗する利益を提供する。

表1はモルモット実験食として有用な食物の成分を示す。油分は145gのMCT及び大にしん $\omega$ 3脂肪酸-構造化脂質と、リノール酸不足を防止する5gのペニバナ（サフラワー）油とを含有する。これは、油分を増

加して従来の脂質7.3重量%から15重量%の脂質となるようにした以外は標準的なレイド・ブリッグスモルモット食物である。食物カロリーは標準食の15%に比べて36%が脂質由来である。

表1

食物組成：改質レイド・ブリッグス半精製モルモット食

成分	1キロあたりの量
カゼイン	300
コーンスターチ	200
サッカロース	89
グルコース	0
セルロース	150
油分	150
アルギニン	3
塩ミックス	90
ビタミンミックス	10
塩化コリン	4
アスコルビン酸	4

MCTと大にしん $\omega$ 3脂肪酸-構造化脂質とよりなる油分は標準的な方法で製造出来る。最も一般的な方法はメチル化ナトリウムを触媒として使用し、構造化脂質を製造することである。水はこのメチル化ナトリウム触媒を破壊するから、先ず使用する脂肪及び/又は油を乾燥する必要がある。これは通常脂肪を真空中で120～150℃に加熱することにより実施出来る。

脂肪が乾燥（水分0.001%以下）脂肪を反応温度60～80℃まで冷却する。脂肪含有量の約0.2～0.4重量%のメチル化ナトリウム粉末をこの乾燥した脂肪に添加し、30～60分間攪拌する。少量のソーダ灰をこの時点で加えて遊離脂肪酸を中和しても良い。一旦反応が完了すると触媒を $\text{CO}_2$ により又は硝酸により中和し、ついで水洗し、精製し、乾燥する。この方法の詳細はスリーニバサン著J. A. O. C. S. 55, 796～805頁（1978年）に記載されている。

表2は標準的なペニバナ油の対照食と、本発明のMCT-大にしん $\omega$ 3脂肪酸構造化脂質食の脂肪酸含有量を示す。MCT食は50%以上のC<sub>4</sub>～C<sub>10</sub>の脂肪酸を含有し、ペニバナ油対照食はこれを含含有しない。更に、ペニバナ油は長鎖ポリ不飽和 $\omega$ 3脂肪酸、エイコサペンタエノイン酸、及びドコサヘキサエノイン酸を含有する。この方の食物は感染防御を助け、又本発明のその他の作用を提供する。正確な成分及び量は人への適用に当たって変更必要があるが、当業者は脂質栄養分を必要とする患者に対する適正割合を定めることが出来る。

表 2

脂 肪 酸	ベニバナ	MCT/大さじ 油
C8:0	カプリル	0
C10:0	カプリン	0
C12:0	ラウリン	0
C14:0	ミリスチン	0.1
C16:0	パルミチン	5.5
C16:1 ω7	パルミトール	-
C18:0	ステアリン	2.4
C18:1 ω9	オレイン	13.1
C18:1 ω7	-	-
C18:2 ω6	リノール	77.7
C20:4 ω6	アラキドン	-
C20:4 ω3	-	-
C20:5 ω3	エイコサペンタエノイン	-
C22:5 ω6	-	-
C22:5 ω3	-	-
C22:6 ω3	ドコサヘキサエノイン	-
C24:1 ω9	-	-
その他	0.2	-

## 例 2

この例は患者の感染に対する抵抗力を向上し、良い栄養を与え、保れたエネルギー源を提供する代替食物として作用する油エマルジョンを製造するための方法を例示

ザーに通し、各回にエマルジョンにグリセリンを添加する。この最後の5回の通過の間に、追加の水を加えて最終体積が1リットルのバッチになるようにする。通常全体積は10倍にし、10リットルのバッチを一度に作る。

エマルジョンの固分を粒径の測定のために分取するが、この粒径は0.24~0.75μmの範囲にすべきである。分散溶液を次に5μm粒子フィルターを通して殺菌したピロゲンのない排気した容器に入れる。エマルジョンは次に定温(105℃)で25分間殺菌する。溶液を室温に冷却し9℃の暗所で1週間保存する。患者に投与する前に、試料の粒子径と細菌又は内毒素の汚染の有無を再検査する。もしも、粒子径が1μmより大きいか、又は内毒素の濃度が1ngよりも大きいならば、このバッチは廃棄する。

この代替食物は多くの感染源に感染し易い患者に使用出来る。このような感染源の例にはグラム陰性菌として *E. coli*、*Pseudomonas*、又は *Klebsiella*；グラム陽性菌として *Staphylococcus aureus* 又は *albus*；ウイルスとしてほう疹 (*Herpes simplex*) 又は帯状ほう疹；糸状菌として *Candida* がある。各種の寄生虫に対する感受性も本発明の食物で改善し得る。

本発明の方法及び代用食物は必ずしもこれらの感染源

する。このような代替食物の有効な患者には、糖尿病又は化学療法による二次的免疫抑制や、その他の系統的なストレスを有する患者である。後者の患者には多形核白血球計数が通常1000/mm<sup>3</sup>以下である。これから利益を受ける他の患者には蛋白欠乏症の患者が含まれる。これらの患者にはあつては血漿中の血清アルブミンの量は通常3.2g/dl以下、又は最近体重低下(過去6か月間の体重低下)がこれが起きる前の体重の10%以上である。

油エマルジョンは次のようにして調製する。エマルジョンの各1リットルにつき100~300gのMCT及び大にしんω3構造化脂質を、11gの乳化剤、例えば卵黄燐脂質USP、22gの浸透性改良剤、例えばグリセリンUSP、及び殺菌水USPと混合して全量を1リットルにする。より具体的には油を回転数1600RPMの鋼鉄製回転刃を備えた高剪断性混合機(例えばWaring混合機)に装入し、燐脂質を油に徐々に添加し約6分間高速混合する。殺菌水を定常流として燐脂質-油混合物に加えて最終の容積を1リットルにし、1600RPMで20分間乳化する。水中油エマルジョンの達成は滴下分散試験で確認する。乳化は粗製油エマルジョンが油中ではなくて水中に自由に分散する間で継続する。

粗製エマルジョンを次に高速ホモジナイザーに5回通して粒子径を1μ以下にする。更に5回高速ホモジナイ

に軽の感染を阻止出来ないが、これらに感染した患者又は動物の抵抗力を増進する。ω3脂質を含有するMCT-ω3構造化脂質は、感染に対する抵抗力を増進するω3の利益を有するだけでなく、炭水化物エネルギー源が促進したインスリン分泌を促進することがないカロリー摂取の容易なMCTの利益を有する。更に、MCTをω3油と併用することによりω3油の吸収と節約が達成されるようである。

ここに記載した特定の方法及び代替食物は例示のためであり、当業者にこれらの方法の修正又は変更を成し得るであろう。こうした修正及び変更は本発明の範囲に入る。



## 手続補正書

平成2年4月5日

特許庁長官 吉田文毅 殿

事件の表示 PCT/US88/03037

発明の名称 オメガ-3・中間鎖トリグリセリド混合物を利用する代替食物

補正をする者

事件との関係

名称

特許出願人  
ニュー イングランド ディー・コネス  
ホスピタル コーポレーション

代理人

〒103

住所 東京都中央区日本橋3丁目13番11号  
油脂工業会館3階(電話273-6436番)

氏名 (6781) 弁理士 倉内基弘

同

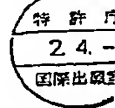
住所 同上

氏名 (8577) 弁理士 風間弘志

補正の対象

請求の範囲

補正の内容 別紙の通り

方式  
審査

6. 危険状態の患者への感染作用を抑制し、或は投与後の感染作用を最小に抑制するための、グリセロール、脂肪酸又はそれらの混合物を含む10～80重量%の油分を含有する食物であって、前記脂肪酸の10～50重量%が $\omega$ 脂肪酸からなる群から選択した脂肪酸であり、前記脂肪酸の10～90重量%がカプリル酸、カプリン酸、及びこれらの混合物よりなる第2群から選択されている感染抑制剤。

7. 第1群は油分中30～50%の脂肪酸からなり、第2群は油分中50～70%の脂肪酸からなる特許請求の範囲第6項記載の感染抑制剤。

8. 第2群は中間鎖トリグリセリドを含む特許請求の範囲第6項記載の感染抑制剤。

9. 油分は3個の脂肪酸をグリセロール骨格に結合したものを含む合成トリグリセリドであり、少なくとも1個の脂肪酸は前記第1群から選択され、少なくとも1個の脂肪酸は前記第2群から選択されている特許請求の範囲第6項記載の感染抑制剤。

明細書の特許請求の範囲の項を次の通り補正する。

特許請求の範囲

1.  $\omega$ 3脂肪酸よりなる第1群、及びカプリル酸、カプリン酸、及びこれらの混合物よりなる第2群から選択した3個の脂肪酸を、グリセロール骨格に結合したものを含む合成トリグリセリドにして、少なくとも1個の脂肪酸は前記第1群から選択され、少なくとも1個の脂肪酸は前記第2群から選択されている合成トリグリセリド。
2. 2個の脂肪酸は第2群から選択されている特許請求の範囲第1項記載の合成トリグリセリド。
3. 第2群から選択された2個の脂肪酸はグリセロール骨格の非隣接炭素原子に結合されている特許請求の範囲第2項記載の合成トリグリセリド。
4. 再配置構造化脂質である特許請求の範囲第3項記載の合成トリグリセリド。
5.  $\omega$ 3脂肪酸が植物油、解散プランクトン油、ファンガル油、又は魚油に由来している特許請求の範囲第1項記載の合成トリグリセリド。

10. 合成トリグリセリドは第2群から選択されている2個の脂肪酸と、第1群から選択されている1個の脂肪酸とを有する前記第9項記載の感染抑制剤。

11. 油分は中間鎖トリグリセリドと $\omega$ 3脂肪酸富化トリグリセリドとの混合物である特許請求の範囲第8項記載の感染抑制剤。

12. 第1群は $\omega$ 3脂肪酸含有濃縮油を含有する特許請求の範囲第6項記載の感染抑制剤。

13. 油分は更に $\omega$ 9脂肪酸を含有する特許請求の範囲第6項記載の感染抑制剤。

14. 10～40%の油性脂質分を含み、該脂質分の10～90重量%が中間鎖トリグリセリドであり、該脂質分の10～50重量%が $\omega$ 3脂肪酸である代替食物。

15. 卵黄磷脂質及び大豆磷脂質より群より選択した1～2重量%の乳化剤を含有する特許請求の範囲第14項記載の代替食物。

16. 1～3重量%の浸透改良剤を更に含む特許請求の範囲第14項記載の代替食物。

17.  $\omega$ 9脂肪酸を含有する0~90%の油分を更に含む特許請求の範囲第14項記載の代替食物。

18. 油性脂質分は合成トリグリセリドであり、この合成トリグリセリドはカプリル酸、カプリン酸、及びこれらの混合物よりなる群より選択される2個の脂肪酸と、 $\omega$ 3脂肪酸である第3の脂肪酸を有する特許請求の範囲第14項記載の代替食物。

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(4): A61K 37/22 U. S. CL: 514/549 2. FIELD OF SEARCH														
3. DOCUMENTS RELEVANT TO THE INVENTION D.S. 260/398; 405.5; 410.7; 410.8 514/549; 552; 553 4. SUMMARY OF THE INVENTION Chemical Abstracts 10th and 11th Index (1977-1986) "Fatty Acids" "Glycerol Esters" "Octanoic Acid Ester" "Decanoic Acid Ester"														
5. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Number of Documents</th> <th>Relevant to Claim 1, 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>OSOL et al. The Dispensary of the United States, 23th edition published 1955 by Lippincott Co. (Philadelphia, USA) see pages 346 and 347 "Cod Liver Oil".</td> <td>7-33</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>BACH et al. The American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 36 issued November 1982 (Am. Soc. Clinical Nutrition) "Medium-Chain Triglycerides" pages 950 to 962 (especially pages 954-956).</td> <td>7-33</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US, A. 4,272,548 Published 9 June 1981 Gatzert et al.</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table>			Category	Number of Documents	Relevant to Claim 1, 2	Y	OSOL et al. The Dispensary of the United States, 23th edition published 1955 by Lippincott Co. (Philadelphia, USA) see pages 346 and 347 "Cod Liver Oil".	7-33	Y	BACH et al. The American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 36 issued November 1982 (Am. Soc. Clinical Nutrition) "Medium-Chain Triglycerides" pages 950 to 962 (especially pages 954-956).	7-33	A	US, A. 4,272,548 Published 9 June 1981 Gatzert et al.	1-6
Category	Number of Documents	Relevant to Claim 1, 2												
Y	OSOL et al. The Dispensary of the United States, 23th edition published 1955 by Lippincott Co. (Philadelphia, USA) see pages 346 and 347 "Cod Liver Oil".	7-33												
Y	BACH et al. The American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 36 issued November 1982 (Am. Soc. Clinical Nutrition) "Medium-Chain Triglycerides" pages 950 to 962 (especially pages 954-956).	7-33												
A	US, A. 4,272,548 Published 9 June 1981 Gatzert et al.	1-6												
6. STATEMENT OF THE INVENTOR 7. STATEMENT OF THE INVENTOR'S ATTORNEY 8. SIGNATURE OF THE INVENTOR 9. SIGNATURE OF THE INVENTOR'S ATTORNEY 10. DATE OF FILING 11. DATE OF PUBLICATION 12. DATE OF RECEIPT OF THE INVENTION 13. DATE OF RECEIPT OF THE INVENTION 14. DATE OF RECEIPT OF THE INVENTION 15. DATE OF RECEIPT OF THE INVENTION 16. DATE OF RECEIPT OF THE INVENTION 17. DATE OF RECEIPT OF THE INVENTION 18. DATE OF RECEIPT OF THE INVENTION 19. DATE OF RECEIPT OF THE INVENTION 20. DATE OF RECEIPT OF THE INVENTION														

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 9	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/23	ADZ	7330-4C
31/685		7431-4C
35/60		8615-4C
37/22		8615-4C
C 11 C 3/10		7106-4H

⑥発明者	ババヤン, ビジエン ケイ.	アメリカ合衆国 02168	マサチューセッツ, ワバン, ベートーベン アベニュー 178
⑦発明者	ブラックバーン, ジョージ エル.	アメリカ合衆国 02130	マサチューセッツ, ジャマイカ ブレイン, パーキンス ストリート 241, スイート 602デュー
⑧発明者	マシオリ, エドワード エイ.	アメリカ合衆国 02192	マサチューセッツ, ニューダム, ドーソン ドライブ 63